ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 615.454.1
© Коллектив авторов, 2022

Э.Ф. Степанова[1], Е.В. Ковтун[1], Л.В. Погребняк[1],
А.Б. Саморядова[1], А.В. Погребняк[1], В.В. Токаев[1], Е.В. Морозова[2]

ВЫБОР И БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ КОМПОЗИЦИЙ ДЛЯ НЕКОТОРЫХ ИНТРАНАЗАЛЬНЫХ И ТРАНСДЕРМАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

[1]Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск
[2]ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова», г. Владикавказ

Важной задачей при конструировании препаратов для интраназального применения является выбор вида лекарственной формы и вспомогательных веществ.

Цель исследования – подбор веществ из всех возможных компонентов гелей для создания лекарственной формы с фитокомплексом гинкго билоба и изучение возможности создания гелевых структур, включающих синтетический объект нифедипин.

Материал и методы. Использованы методы молекулярного моделирования и квантовой химии с привлечением элементов кластерного анализа. Для подтверждающего эксперимента использованы метод диффузии и метод равновесного диализа сквозь полупроницаемую мембрану. Выбранная активная модель – это фитопрепарат и полученный экстракт гинкго билоба, в качестве лекарственной формы – гель в который включен синтетический объект нифедипин.

Результаты и обсуждение. Охарактеризовано геометрическое и электронное строение 12 объектов. Рассчитаны прецизионные физико-химические дескрипторы, характеризующие сродство всех компонентов гелей друг к другу: теплота гидратации, потенциал ионизации, удельная гидратируемость, теплота образования, дипольный момент, энергия высшей занятой молекулярной орбитали, энергия нижней вакантной молекулярной орбитали, индексы реакционной способности и стабильности.

Заключение. Проведенный теоретический поиск позволил доработать модель подтверждающего эксперимента, который был выполнен традиционно с помощью биофармацевтических методик in vitro.

Ключевые слова: молекулярное моделирование, диализ, диффузия, гинкго билоба, интраназальный гель, нифедипин.

E.F. Stepanova, E.V. Kovtun, L.V. Pogrebnyak,
A.B. Samoryadova, A.V. Pogrebnyak, V.V. Tokaev, E.V. Morozova

SELECTION AND BIOPHARMACEUTICAL STUDY OF AUXILIARY COMPOSITIONS FOR SOME INTRANASAL AND TRANSDERMAL DOSAGE FORMS

An important task in the design of drugs for intranasal use is the choice of the type of dosage form and excipients. We settled on a soft medicinal form - gel.

Purpose: to select substances from all possible components of gels to create a dosage form with the ginkgo biloba phytocomplex and to study the possibility of creating gel structures that include the synthetic object nifedipine.

Material and methods. Methods of molecular modeling and quantum chemistry involving elements of cluster analysis were used for theoretical research. For the confirmation experiment, the method of diffusion into a 2% agar gel with ferric oxide chloride and the method of equilibrium dialysis through a semipermeable membrane. The selected active model is a well-known phytopreparation, obtained ginkgo biloba extract, as a dosage form-gel.

Results and discussion. The geometrical and electronic structure of 12 objects (in hydrate form and in vacuum) is characterized. Precision physico-chemical descriptors characterizing the affinity of all components of gels to each other are calculated: hydration heat, ionization potential, specific hydration, heat of formation, dipole moment, energy of the highest occupied molecular orbital, energy of the lower vacant molecular orbital, reactivity and stability indices (chemical rigidity and chemical potential).

Conclusions. The theoretical search made it possible to reduce and concentrate the confirmatory experiment, which was traditionally performed using biopharmaceutical techniques in vitro, synthetic object nifedipine.

Key words: molecular modeling, dialysis, diffusion, ginkgo biloba, intranasal gel, nifedipine.

В настоящее время интерес к интраназальным лекарственным формам и соответствующему пути введения заметно усилился. Поэтому вопросы конструирования таких лекарственных форм и актуализация этого направления в целом востребованы и перспективны. Одним из нерешенных технологических фрагментов является выбор оптимальной лекарственной формы для интраназального введения, – при этом активно рассматриваются порошки, спреи и другие формы. Мы остановились на мягкой лекарственной форме – геле. Для известного фитопрепарата (экстракт гинкго билоба) гелевая структура была наиболее подходящей.

Однако серьезным вопросом при создании интраназального геля является выбор вспомогательного комплекса и прежде всего его основы. В качестве основы был выбран хитозан, так как он способствует транспортировке полярных лекарственных средств через эпителиальную мембрану за счет сочетания

сильных мукоадгезивных свойств. Хитозан нетоксичен и не раздражает слизистую оболочку носа. Кроме того, хитозановая (свободная) основа усиливает всасывание пептида по сравнению с солями хитозана при более низком pH [1,2]. Подтверждением правильности нашего экспериментального заключения является широкий диапазон хитозана как гелеобразователя в связи с возможностью его биодеградирования. Также была изучена возможность создания гелевых структур, включающих синтетический объект нифедипин.

Цель исследования – подбор веществ из всех возможных компонентов гелей для создания лекарственной формы с фитокомплексом гинкго билоба и изучение возможности создания гелевых структур, включающих синтетический объект нифедипин.

Материал и методы

В качестве материала использовали препарат нифедипин, представляющий собой нифедипин-диметил[2.6-диметил-4-(2-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат], экстракт гинкго билоба густой, полученный способом ультразвуковой экстракции с последующим сгущением (Патент №2021102431/04(005079), пласдон (к-90) – пропиленгликоль – натрия метабисульфит – ПЭО – 400, спирт этиловый 40, 70, 90 и 95% (ТУ 9289-067-00472124-03), хитозан водорастворимый (ООО «Биопрогресс» ТУ 9289-067-00472124-03), карбопол – (ТУ 2219-005-290593342-97), агар микробиологический (ГОСТ 17206–96), микрокристаллическая целлюлоза МКЦ-101; МКЦ-102 (JRS Pharma, Германия, ТУ 9199-001-07508109-2004).

Первый этап исследования был направлен на подбор веществ из всех возможных компонентов гелей методами молекулярного моделирования и квантовой химии с привлечением элементов кластерного анализа. Охарактеризовано геометрическое и электронное строение 12 объектов (в гидратной форме и в вакууме). Рассчитаны прецизионные физико-химические дескрипторы, характеризующие сродство всех компонентов гелей друг к другу: теплота гидратации, потенциал ионизации, удельная гидратируемость, теплота образования, дипольный момент, энергия высшей занятой молекулярной орбитали, энергия нижней вакантной молекулярной орбитали, индексы реакционной способности и стабильности (химическая жесткость и химический потенциал). В практику теоретического моделирования впервые вводится новый молекулярный дескриптор (удельная энергия гидратации), представляющий собой отношение теплоты гидратации к площади молекулы в модели COSMO. Изучение молекулярных дескрипторов методом кластерного анализа (метод k-средних) дает возможность подбирать оптимальные составы гелей с заданными свойствами. Прецизионная оценка теплоты гидратации компонентов гелей служит важнейшим элементом для описания их поведения в комбинированных неоднородных средах на границе эпидермиса.

Существующие методы оценки гидрофильности (распределение в системе вода-октанол) длительны, затратны и в случае длинных серий веществ являются дорогостоящей практической задачей, зачастую приводящей к плохо воспроизводимым показателям. Более того, точная оценка гидрофильности веществ с большой и/или непостоянной молекулярной массой, таких как полимеры и биополимеры, указанным выше способом нереализуема. С учетом того, что базовыми компонентами гелей являются именно различные полимеры поиски оптимального метода оценки их гидрофильности являются важной и актуальной научной и практической задачей.

Теоретическое описание точного геометрического и электронного строений 12 веществ, статистические расчеты, построение рабочих таблиц осуществлялись следующими программными продуктами: пакет квантово-химических программ «MOPAC2016» (академическая лицензия №13470935a71281425 от 24.03.2021); среда для молекулярного моделирования «Hyperchem 8.09» (академическая лицензия HC80SA-4-1BBF6 от 18.05.2011); «Statistica Basic 10 for Windows» (академическая лицензия 139-833-922 от 24.03.2017). Для полуэмпирического квантово-химического расчета использовали PM7 и континуальная модель гидратации [3].

Результаты и обсуждение

В итоге нами описаны геометрическое и электронное строение 12 молекул – компонентов гелей. Все перечисленные молекулы рассчитывались в двух формах:

1. В свободном состоянии (в вакууме), здесь и далее обозначены «(вак.)». Ключевые слова в задании MOPAC2016: PM7, CHARGE=0, GNORM=0.01.

2. В гидратированном состоянии (в воде), здесь и далее обозначены «(гидр.)». Гидратная оболочка рассчитывалась методом COSMO [3,4] в составе пакета MOPAC2016. Ключевые слова в задании MOPAC2016: PM7 CHARGE=0 EPS=78.4 GNORM=0.01, где 78.4 – диэлектрическая проницаемость воды в модели COSMO.

Качественная оценка взаимного влияния компонентов гелей осуществлена с использованием рассчитанных физико-химических дескрипторов:

1. Теплота образования (ккал/моль) – ΔH_f; рассчитывалась для всех молекул с конечной целью определения теплоты гидратации.

2. Теплота гидратации (ккал/моль) – ΔH_{hydr} рассчитывалась как разность теплоты образования соответствующей молекулы в свободном состоянии (в вакууме) и теплоты образования в гидратированном состоянии.

3. Удельная (по площади) теплота гидратации – $S_{\Delta}H_{hydr}$ ((ккал/моль)/ $Å^2$), рассчитывалась как отношение теплоты гидратации (2) к площади молекулы (в модели PM7-COSMO [3]), что позволяет сравнивать между собой степень гидрофильности/липофильности различных по размерам молекул. Другими словами, при расчетах произвольных димера и тетрамера у последнего абсолютная теплота гидратации будет выше, так как она зависит от площади молекулы. Введение дескриптора – «удельная (по площади) теплота гидратации» – позволяет масштабировать теплоту гидратации и сравнивать между собой молекулы любых размеров;

4. Дипольный момент D (Д) используется для оценки степени полярности молекулы. Он является дополнительным дескриптором выбора.

5. Потенциал ионизации – I_p (эВ), энергия, необходимая для удаления внешнего электрона, которая требуется для расчета химической устойчивости, химического потенциала и глобальной электрофильности.

6. Энергии граничных молекулярных орбиталей – верхней занятой (HOMO, эВ) и низшей вакантной (LUMO, эВ) требуются для расчета химической устойчивости, химического потенциала и глобальной электрофильности.

7. Химическая устойчивость (η, эВ). Разница между энергиями низшей вакантной и высшей занятой молекулярных орбиталей. Индекс реакционной способности.

8. Химический потенциал (μ, эВ). Полусумма энергий HOMO и LUMO. Индекс реакционной способности.

9. Глобальная электрофильность ($\omega_g = \mu^2/2\eta$, эВ). Является аналогом индекса электрофильности функциональных групп, применяемым к любой молекуле в целом [3,4,5].

10. Площадь S_{mol} ($Å^2$), характеризующая размеры молекулярных моделей.

Наиболее важные дескрипторы представлены в табл. 1.

Таблица 1

Молекулярные дескрипторы

Вещество	$S_{\Delta}H_{hydr,}$	HOMO	LUMO	η	μ	ω_g	S_{mol}
Альгиновая кис-та (вак.)		-9,965	0,003	9,968	4,984	1,246	920,54
Альгиновая кис-та (гидр.)	-0,094	-10,241	-0,027	10,214	5,107	1,277	937,89
Гинкголид В (вак.)		-10,647	-0,087	10,56	5,28	1,320	329,01
Гинкголид В (гидр.)	-0,067	-10,923	-0,281	10,642	5,321	1,330	325,45
Карбопол (вак.)		-11,021	0,632	11,653	5,8265	1,457	538,87
Карбопол (гидр.)	-0,094	-11,340	0,447	11,787	5,8935	1,473	542,71
Карбоксиметилцеллюлоза (вак.)		-8,933	0,275	9,208	4,604	1,151	916,13
Карбоксиметилцеллюлоза (гидр.)	-0,044	-8,848	0,405	9,253	4,6265	1,157	950,58
Лецитин (вак.)		-8,426	-0,168	8,258	4,129	1,032	607,38
Лецитин (гидр.)	-0,051	-9,664	0,260	9,924	4,962	1,241	689,57
Молочная к-та (вак.)		-10,949	0,599	11,548	5,774	1,444	120,13
Молочная к-та (гидр.)	-0,075	-11,070	0,552	11,622	5,811	1,453	119,38
Нифедипин (вак.)		-8,912	-0,790	8,122	4,061	1,015	315,92
Нифедипин (гидр.)	-0,062	-8,976	-1,202	7,774	3,887	0,972	325,68
Поливинилпирролидон (вак.)		-8,754	1,340	10,094	5,047	1,262	661,03
Поливинилпирролидон (гидр.)	-0,063	-9,251	1,080	10,331	5,1655	1,291	665,05
Полиэтиленоксид (вак.)		-9,925	1,262	11,187	5,5935	1,398	447,36
Полиэтиленоксид (гидр.)	-0,044	-10,287	0,957	11,244	5,622	1,406	448,13
Пропиленгликоль (вак.)		-10,446	2,460	12,906	6,453	1,613	115,87
Пропиленгликоль (гидр.)	-0,076	-10,816	2,461	13,277	6,6385	1,659	116,56
Хитозан (вак.)		-9,399	0,536	9,935	4,9675	1,242	936,28
Хитозан (гидр.)	-0,077	-9,714	0,535	10,249	5,1245	1,281	941,09
Этанол (вак.)		-10,532	2,925	13,457	6,7285	1,682	87,09
Этанол (гидр.)	-0,068	-10,841	2,799	13,64	6,82	1,705	87,08

Примечание. $S_{\Delta}H_{hydr}$ – удельная (по площади) теплота гидратации (ккал/моль); HOMO – энергия высшей занятой молекулярной орбитали (эВ); LUMO – энергия низшей вакантной молекулярной орбитали (эВ).

Учитывая наиболее выраженные положительные показатели хитозана, а также достаточно «хорошие» свойства таких основ, как карбопол-240 и МКЦ-102, были сконструированы соответствующие гели для интраназального введения [6]. В качестве базового объекта был взят густой экстракт гинкго билоба. Количественное определение проводили по флавоноидному комплексу. Оказалось, что наиболее полное высвобождение флавоноидного комплекса гинкго билоба происходит из геля, приготовленного с использованием му-

коадгезивного полимера «хитозан». Готовили назальные гели с экстрактом гинкго двулопастного с содержанием его в лекарственной форме 5%. Для предотвращения высыхания гелевых основ добавляли глицерин в количестве 1% от массы [6,7]. Дальнейшие исследования касались другой группы лекарственных форм с трансдермальным форматом. В качестве представителя этой группы мы разработали гелевые массы с нифедипином.

Состав 1: Нифедипин – 0,1, Пласдон (К90) – 0,4, Пропиленгликоль – 0,5, Натрия метабисульфит – 0,2. Состав 2: Нифедипин – 0,02, ПЭО-400 – 0,1, Пропиленгликоль – 0,2, Спирт этиловый 95% – 0,4. Состав 3: Нифедипин – 0,03, Натрий-карбоксиметилцеллюлоза – 0,1, ПЭО-400 – 0,1, Лецитин – 0,3, Спирт этиловый 95% – 0,4. Для определения степени высвобождения флавоноидов из основ и нифедипина из пластырной массы использовали метод диффузии в 2%-й гель агара с окисного хлоридом. Для его получения использовали стандартный растворитель натрия хлорид 0,8 г; очищенной воды до 100 мл. В созревшем через 24 часа геле, помещенном в чашки Петри в количестве 15-20 мл, металлическим цилиндром диаметром примерно 8 мм вырезали диски; в образовавшиеся лунки вносили одинаковое количество испытуемых образцов лекарственных форм в количестве 0,15 г, затем через 1, 2, 3 и 6 часов измеряли диаметры окрашенных зон, по которым оценивали степень диффузии веществ в агаровый гель [7-9].

Кроме этого, для изучения скорости и полноты высвобождения флавоноидов из основ и нифедипина из пластырной массы использовали метод равновесного диализа через полупроницаемую мембрану. Навеску модельной смеси (0,5 г) наносили равномерным слоем на поверхность (нелакированный целлофан толщиной 40 мкм), неподвижно закрепленную на конце полой диализной трубки. Площадь диализной поверхности составляет 5,90±0,19 см^2. Трубку с навеской опускали на 2–3 мм в диализную среду (вода очищенная). Объем диализной среды – 30 мл. Температура эксперимента – 32±0,5 °С (температура кожного покрова). Через 15, 30, 45, 60 мин осуществляли забор проб диализата в объеме 1 мл. Отобранные порции диализата восполняли водой очищенной до первоначального объема – 30 мл. Количественное содержание нифедипина в диализате определяли спектрофотометрически. Получали необходимые разведения пробы и измеряли оптическую плотность раствора при соответствующей для нифедипина длине волны – 345±2 нм. Опыт проводили при 3-кратном повторении на трех навесках модельной смеси одного образца [9-11]. Анализ данных расчетов определил следующие оптимальные сочетания компонентов гелей (в порядке убывания) (табл. 2,3).

Таблица 2

Оптимальные сочетания компонентов гелей по величине удельной (по площади) теплоты гидратации – $\Delta H_{hydr}/Å^2$

Вещество	$S_\Delta H_{hydr,}$	HOMO	LUMO	η	μ	ω_g	S_{mol}
Карбоксиметилцеллюлоза (гидр.)	-0,044	-8,848	0,405	9,253	4,6265	1,157	950,58
Полиэтиленоксид (гидр.)	-0,044	-10,287	0,957	11,244	5,622	1,406	448,13
Лецитин (гидр.)	-0,051	-9,664	0,260	9,924	4,962	1,241	689,57
Нифедипин (гидр.)	-0,062	-8,976	-1,202	7,774	3,887	0,972	325,68
Поливинилпирролидон (гидр.)	-0,063	-9,251	1,080	10,331	5,1655	1,291	665,05
Гинкголид В (гидр.)	-0,067	-10,923	-0,281	10,642	5,321	1,330	325,45
Этанол (гидр.)	-0,068	-10,841	2,799	13,64	6,82	1,705	87,08
Молочная кис-та (гидр.)	-0,075	-11,070	0,552	11,622	5,811	1,453	119,38
Пропиленгликоль (гидр.)	-0,076	-10,816	2,461	13,277	6,6385	1,659	116,56
Хитозан (гидр.)	-0,077	-9,714	0,535	10,249	5,1245	1,281	941,09
Альгиновая кис-та (гидр.)	-0,094	-10,241	-0,027	10,214	5,107	1,277	937,89
Карбопол (гидр.)	-0,094	-11,340	0,447	11,787	5,8935	1,473	542,71

Таблица 3

Оптимальные сочетания компонентов гелей по величине индекса глобальной электрофильности

Вещество	$S_\Delta H_{hydr,}$	HOMO	LUMO	η	μ	ω_g	S_{mol}
Этанол (гидр.)	-0,068	-10,841	2,799	13,64	6,82	1,705	87,08
Пропиленгликоль (гидр.)	-0,076	-10,816	2,461	13,277	6,6385	1,659	116,56
Карбопол (гидр.)	-0,094	-11,340	0,447	11,787	5,8935	1,473	542,71
Молочная к-та (гидр.)	-0,075	-11,070	0,552	11,622	5,811	1,453	119,38
Полиэтиленоксид (гидр.)	-0,044	-10,287	0,957	11,244	5,622	1,406	448,13
Гинкголид В (гидр.)	-0,067	-10,923	-0,281	10,642	5,321	1,330	325,45
Поливинилпирролидон (гидр.)	-0,063	-9,251	1,080	10,331	5,1655	1,291	665,05
Хитозан (гидр.)	-0,077	-9,714	0,535	10,249	5,1245	1,281	941,09
Альгиновая к-та (гидр.)	-0,094	-10,241	-0,027	10,214	5,107	1,277	937,89
Лецитин (гидр.)	-0,051	-9,664	0,260	9,924	4,962	1,241	689,57
Карбоксиметилцеллюлоза (гидр.)	-0,044	-8,848	0,405	9,253	4,6265	1,157	950,58
Нифедипин (гидр.)	-0,062	-8,976	-1,202	7,774	3,887	0,972	325,68

Заключение

Таким образом, по результатам теоретического анализа определены составы гелей, рекомендованные для экспериментального подтверждения. Представленные показатели, в том числе экспериментальные характеристики полученных в прогнозе гелей, продемонстрировали высокую эффективность предлагаемого нового дескриптора – теплоты удельной гидратации, а также глобальной электрофильности для прогнозирования оптимального состава рассматриваемых лекарственных форм. Проведенный теоретический поиск позволил сократить и сконцентрировать подтверждающий эксперимент, который был выполнен традиционно с помощью биофармацевтических методик in vitro [10-12].

В результате исследований установлено, что наиболее полное и быстрое высвобождение флавоноидного комплекса происходило из 5% геля на основе хитозана. В меньшей степени лекарственное средство высвобождалось из основы МКЦ-102. Из основы карбопол высвобождение было еще менее эффективным, что может быть связано с более плотной консистенцией. Более полное высвобождение нифедипина происходит из состава № 3. Результаты диффузии исследуемых основ лекарственных форм в гель представлены на рис. 1-2. Результаты диализа представлены на рис. 3-4.

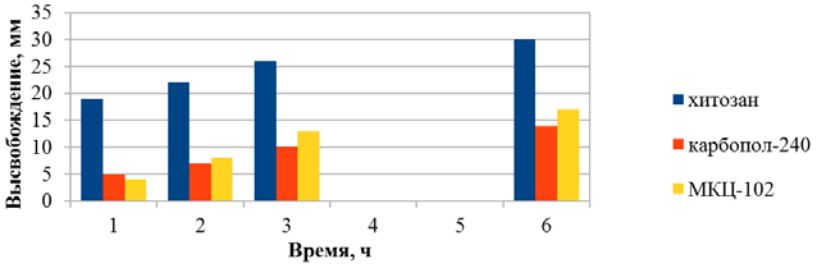

Рис. 1. Высвобождение флавоноидов из исследуемых основ в гель

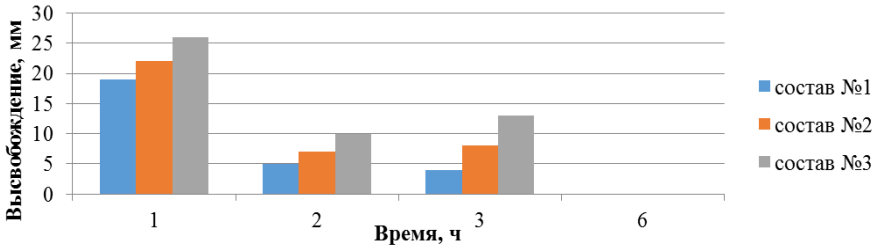

Рис. 2. Высвобождение нифедипина из пластырной массы в гель

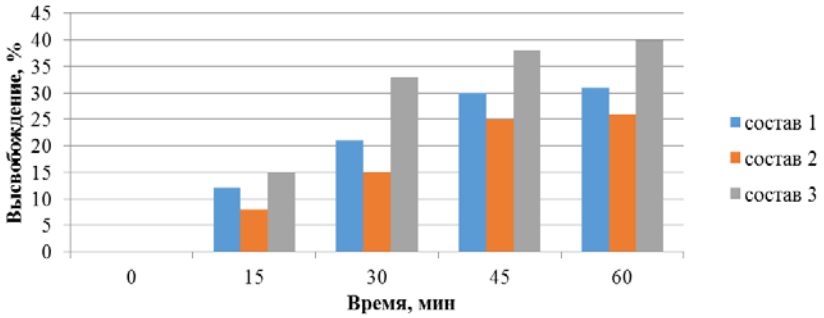

Рис. 3. Высвобождение нифедипина из пластырной массы методом диализа через полупроницаемую мембрану

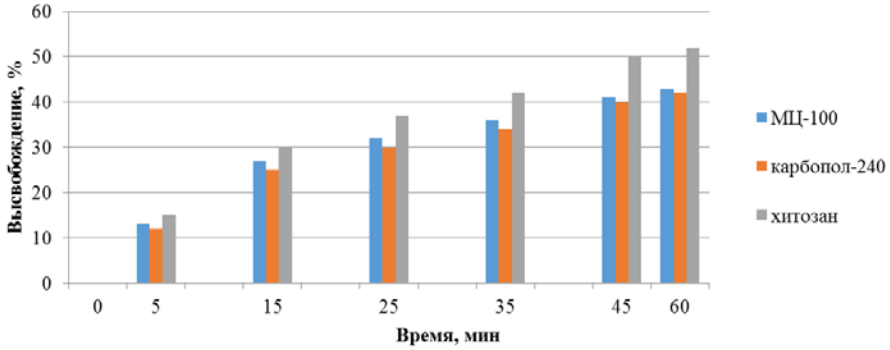

Рис. 4. Высвобождение флавоноидов из исследуемых основ методом диализа через полупроницаемую мембрану

Полученные результаты являются достоверными, поскольку относительные стандартные отклонения (RSD, %) не превышали 20% для первой временной точки и 10% для всех последующих временных точек для каждого из составов. Таким образом, проведено подробное теоретическое прогнозирование в отношении выбора оптимального комплексного состава интраназального геля, содержащего густой экстракт гинкго билоба и трансдермального геля с нифедипином. Выполнены биофармацевтические исследования in vitro, определяющие уровень высвобождения исследуемых действующих веществ из различных вспомогательных составов. Полученные экспериментальные данные полностью соответствовали проведенному с помощью компьютерного моделирования поиску.

Сведения об авторах статьи:

Степанова Элеонора Федоровна – д.фарм.н., профессор, профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Адрес: 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11. E-mail: efstepanova@yandex.ru.

Ковтун Елена Владимировна – к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Адрес: 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11.

Погребняк Людмила Владимировна – к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Адрес: 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11.

Саморядова Анна Борисовна – к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Адрес: 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11.

Погребняк Андрей Владимирович – д.х.н., к.фарм.н., профессор кафедры физической и коллоидной химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Адрес: 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11.

Токаев Вадим Владимирович – аспирант кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Адрес: 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11.

Морозова Елизавета Владимировна – к.фарм.н., доцент кафедры фармации, фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова». Адрес: 362025, г. Владикавказ, ул. Ватутина, д. 44-46.

ЛИТЕРАТУРА

1. Allaert, F.A. Effect of NaCl + Chitosan 3% vs. NaCl on high blood pressure parameters of healthy volunteers with prehypertension / F.A. Allaert // Minerva Cardioangiol. – 2017. – Vol. 65, № 6. – P. 563-576.
2. Chitin and chitosan as tools to combat COVID-19: a triple approach / M. Safarzadeh [et al.] // Int. J. Biol. Macromol. – 2021. – Vol. 183. – P. 235-244.
3. Stewart, J.J.P. Optimization of parameters for semiempirical methods VI: more modifications to the NDDO approximations and re-optimization of parameters / J.J.P. Stewart // J. Mol. Model. – 2013. – Vol. 19, № 1. – P. 1-32.
4. Klamt, A. COSMO: a new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient / A. Klamt, G. Schüürmann // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. – 1993. – P. 799-805.
5. Parr, R.G. Electrophilicity index / R.G. Parr, L.V. Szentpaly, S. Liu // J. Am. Chem. Soc. – 1999. – Vol. 121, № 9. – P. 1922-1924.
6. Анурова, М.Н. Мягкие лекарственные формы: типы, характеристики, регламентация / М.Н. Анурова, Н.Б. Демина // Фармация. – 2014. – № 8. – С. 44-48.
7. Изучение интенсивности высвобождения миноксидила из мазевых основ / В.В. Гладышев [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – № 24. – С. 242-245.
8. Камаева, С.С. Влияние основы на высвобождение резорцина из мазей / С.С. Камаева, Г.Ю. Меркурьева, Н.В. Тарасова // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути решения. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 844-845.
9. Ляпунов, А.Н. Исследование высвобождения мелоксикама из мягких лекарственных средств в опытах in vitro методом диализа через полупроницаемую мембрану / А.Н. Ляпунов, Е.П. Безуглая, Н.А. Ляпунов // Фармаком. – 2016. – № 2. – С. 33-42.
10. Илиев, К.И. Биофармацевтические и фармакологические исследования мази «Лидодиклозоль» / К.И. Илиев, Н.Н. Бачева, Л.П. Ларионов // Медицинская наука и образование Урала. – 2016. – Т. 17, № 2. – С. 127-131.
11. Bartosova, L. Transdermal drug delivery in vitro using diffusion cells / L. Bartosova, J. Bajgar // Curr. Med. Chem. – 2012. – Vol. 19, № 27. – P. 4671-4677.
12. Olejnik, A. Active compounds release from semisolid dosage forms / A. Olejnik, J. Goscianska, I. Nowak // J. Pharm. Sci. – 2012. – Vol. 101, № 11. – P. 4032-4045.
13. The relevance of polymeric synthetic membranes in topical formulation assessment and drug diffusion study / S.F. Ng [et al.] // Arch. Pharm. Res. – 2012. – Vol. 35, № 4. – P. 579-593.
14. A comparative study of transmembrane diffusion and permeation of ibuprofen across synthetic membranes using Franz diffusion cells / S.F. Ng [et al.] // Pharmaceutics. – 2010. – Vol. 2, № 2. – P. 209-223.
15. Franz diffusion cell approach for pre-formulation characterisation of ketoprofen semi-solid dosage forms / C.H. Salamanca [et al.] // Pharmaceutics. – 2018. – Vol. 10, № 3. – P. 148.

REFERENCES

1. Allaert F.A. Effect of NaCl + Chitosan 3% vs. NaCl on high blood pressure parameters of healthy volunteers with prehypertension. Minerva Cardioangiol. 2017;65(6):563-576. (in Engl.). doi: 10.23736/S0026-4725.17.04451-6.
2. Safarzadeh M. [et al.]. Chitin and chitosan as tools to combat COVID-19: a triple approach. Int. J. Biol. Macromol. 2021;183:235-244. (in Engl.). doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.04.157.
3. Stewart J.J.P. Optimization of parameters for semiempirical methods VI: more modifications to the NDDO approximations and re-optimization of parameters. J. Mol. Model. 2013;19(1):1-32. (in Engl.). doi: 10.1007/s00894-012-1667-x.
4. Klamt A., Schüürmann G. COSMO: a new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. 1993:799-805. (in Engl.). doi: 10.1039/P29930000799.
5. Parr R.G., Szentpaly L.V., Liu S. Electrophilicity index. J. Am. Chem. Soc. 1999;121(9):1922-1924. (in Engl.). doi:10.1021/ja983494x.
6. Anurova M.N., Demina N.B. Soft formulations: types, characteristics, regulation. Pharmacy. 2014;(8):44-48. (in Russ.).

7. Gladishev V.V. [et al.]. Study of releasing intencity of minoxidil from the ointment bases. 2014;(24):242-245. (in Russ.).
8. Kamaeva S.S., Merkurieva G.Yu., Tarasova N.V. Vliyanie osnovy na vysvobozhdenie rezortsina iz mazei (The influence of the base on the release of resorcinol from ointments). Zdorov'e – osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti resheniya (Health is the basis of human potential: problems and solutions). 2012;7(2):844-845. (in Russ.).
9. Lyapunov A.N., Bezuglaya E.P., Lyapunov N.A. Issledovanie vysvobozhdeniya meloksikama iz myagkikh lekarstvennykh sredstv v opytakh in vitro metodom dializa cherez polupronitsaemuyu membranu (The study of the release of meloxicam from soft drugs in experiments in vitro by dialysis through a semipermeable membrane). Farmakom (Pharmacom). 2016;(2):33-42. (in Russ.).
10. Iliev K.I., Bacheva N.N. Larionov L.P. Biopharmaceutical and pharmacological research ointment «Lidodiklozol». Medical science and education of Ural. 2016;17(2):127-131. (in Russ.).
11. Bartosova L., Bajgar J. Transdermal drug delivery in vitro using diffusion cells. Curr. Med. Chem. 2012;19(27):4671-4677. (in Engl.). doi: 10.2174/092986712803306358.
12. Olejnik A., Goscianska J., Nowak I. Active compounds release from semisolid dosage forms. J. Pharm. Sci. 2012;101(11):4032-4045. (in Engl.). doi: 10.1002/jps.23289.
13. Ng S.F. [et al.]. The relevance of polymeric synthetic membranes in topical formulation assessment and drug diffusion study. Arch. Pharm. Res. 2012;35(4):579-593. (in Engl.). doi: 10.1007/s12272-012-0401-7.
14. Ng S.F. [et al.]. A comparative study of transmembrane diffusion and permeation of ibuprofen across synthetic membranes using Franz diffusion cells. Pharmaceutics. 2010;2(2):209-223 (in Engl.). doi: 10.3390/pharmaceutics2020209.
15. Salamanca C.H. [et al.]. Franz diffusion cell approach for pre-formulation characterisation of ketoprofen semi-solid dosage forms. Pharmaceutics. 2018;10(3):148. (in Engl.). doi: 10.3390/pharmaceutics10030148.

УДК 615.322:582.734
© Т.В. Шубина, С.Р. Хасанова, Н.В. Кудашкина, 2022

Т.В. Шубина, С.Р. Хасанова, Н.В. Кудашкина

МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И ЧИСЛОВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЦВЕТКОВ БОЯРЫШНИКА КРУПНОКОЛЮЧКОВОГО (CRATAEGUS MACRACANTHA L.)

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

Цель исследования: изучение морфолого-анатомических признаков и определение некоторых числовых показателей для цветков *Crataegus macracantha.*

Материал и методы. Объектами исследования были высушенные цветки *Crataegus macracantha*. Все исследования проводили согласно методикам, описанным в Государственной фармакопее Российской Федерации XIV издания. Микроскопический анализ проводили с помощью микровизора MVZ-103. При количественном определении флавоноидов использовали хроматографические пластинки марки «Sorbfil» (ТУ 4215-002-43636866-2007) и спектрофотометр марки «SHIMADZU UV 1800» (Япония).

Результаты и обсуждение. Изучены основные морфолого-анатомические признаки цветков *Crataegus macracantha*. Определены некоторые числовые показатели в цветках *Crataegus macracantha:* содержание гиперозида составляет 1,01±0,04%, содержание влажности – 9,06±0,41%, содержание общей золы – 10,61±0,50%, содержание золы, нерастворимой в кислоте хлористо-водородной 10% составляет 2,05±0,05%. Данные соответствуют требованиям фармакопейной статьи 2.5.0062.18 «Цветки боярышника».

Выводы. Изученные показатели данного вида *Crataegus macracantha* подтверждают целесообразность его использования как производящего растения цветков боярышника и могут быть использованы для дальнейших исследований для разработки нормативной документации.

Ключевые слова: Crataegus L., морфология, микроскопический анализ, флавоноиды, УФ-спектры, спектрофотомерия, числовые показатели.

T.V. Shubina, S.R. Khasanova, N.V. Kudashkina

THE MORPHOLOGICAL AND ANATOMIC SINGNS AND NUMERICAL INDICATORS OF FLOWERS OF THE CRATAEGUS MACRACANTHA L.

Purpose: the study of morphological and anatomical features and the determination of some numerical indicators for the flowers of Crataegus macracantha.

Material and methods. The objects of the study were dried flowers of Crataegus macracantha. All studies were carried out according to the methods described in the State Pharmacopoeia XIV of the Russian Federation. Microscopic analysis was performed using an MVZ-103 microvisor. In the quantitative determination of flavonoids, Sorbfil chromatographic plates (TU 4215-002-43636866-2007) and a SHIMADZU UV 1800 spectrophotometer (Japan) were used.

Results and discussion. The main morphological and anatomical features of Crataegus macracantha flowers were studied. Some numerical indicators were determined in the flowers of Crataegus macracantha: the content of hyperoside is 1,01±0,04%; the moisture content is 9,06±0,41%; the total ash content is 10,61±0,50%; the content of ash insoluble in hydrochloric acid 10% is 2,05±0,05%. The data comply with the requirements of pharmacopoeial monograph 2.5.0062.18 «Hawthorn flowers».

Conclusions. The studied indicators confirm the feasibility of using this species of Crataegus macracantha as a hawthorn flower producing plant and can be used for further research to develop regulatory documentation.

Key words: Crataegus L., morphology, microscopic analysis, flavonoids, UV-spectrum, spectrophotometry, numerical indicators.

Род Crataegus L. (Rosaceae) с давних времен широко используется как в народной, так и в официальной медицине при лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. Род Crataegus L. (Rosaceae) в России представлен примерно 140 видами, из которых